Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Über die Verstärkung der Digitaliswirkung durch Tyramin, Reflexan und Eutonon auf das überlebende Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster / Westf.

Vorgelegt von
Paul Welling
aus Coesfeld / Westf.

1936

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Durch die klinischen Erfahrungen und auch durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen ist festgestellt, daß die Empfindlichkeit des Herzens gegen Digitalisstoffe starken individuellen Schwankungen unterliegt. Um zu einem Verständnis dieser wechselnden Bedingungen zu kommen, haben sich in letzter Zeit zahlreiche Untersucher mit dem Zusammenwirken von Digitaliskörpern mit anderen Mitteln, deren Wirkungsmechanismus bekannt ist, beschäftigt. Dabei haben sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten ergeben, durch die die Digitaliswirkung beeinflußt werden kann. Die erste Möglichkeit beruht auf einer Erweiterung der Coronargefäße : nach den grundlegenden Untersuchungen Weeses[1]) wird dadurch die Verteilung der intravenös zugeführten Digitalisstoffe zugunsten des Herzens verschoben, und es kommt daher schneller zu einer Anreicherung im Herzen. Die zweite Möglichkeit beruht auf einer unmittelbaren Herzwirkung der zugesetzten Mittel, die sich mit der Digitaliswirkung addieren oder gegebenenfalls sie herabsetzen kann. Bei der meist gebrauchten Versuchsanordnung nach Hatcher an der Katze haben sich Beispiele für beide Möglichkeiten ergeben. Wiethaup[2]) und Lendle[3]) sowie später Bodeewes[4]) und Kannengießer[5]) haben bei den meisten untersuchten coronarerweiternden Mittel eine Verstärkung der Digitaliswirkung gefunden. Daß diese coronarerweiternde Komponente aber unter Umständen nicht allein maßgebend ist, zeigen die Untersuchungen über das Zusammenwirken von Coffein, das die Coronargefäße erweitert, mit verschiedenen Digitalisstoffen, wobei sich folgendes ergab: bei allen Digitalisstoffen wird durch große Coffeingaben die Giftwirkung gesteigert. Wie Fasselt[6]) gezeigt hat, wird aber die Scillarenwirkung auch be-

[1]) Weese: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 135, S. 228, 1928.
[2]) Wiethaup: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 168, S. 554, 1932.
[3]) Lendle: ebenda Bd. 169, S. 585, 1933.
[4]) Bodeewes: Inaugural-Diss., Münster 1935.
[5]) Kannengießer: ebenda 1935.
[6]) Fasselt: ebenda 1935.

reits durch niedrige Dosen erhöht, während Bodeewes bei Digipurat und Strophanthin feststellte, daß ihre Wirkung durch kleine Coffeingaben abgeschwächt wurde. Die Erklärung für dieses gegensätzliche Verhalten wurde durch Schäfer[7]) und durch Dopmeyer[8]) erbracht, die zeigen konnten, daß auch die Wirkung des Scillarens auf den Kohlenhydratstoffwechsel des überlebenden Herzmuskels in allen Konzentrationen durch Coffein gesteigert wird, während beim Strophanthin nur hohe Coffeingaben die Wirkung verstärken, niedrige dagegen abschwächen. Damit ist bewiesen, daß beim Coffein nicht nur die veränderte Verteilung, sondern ein unmittelbares Zusammenwirken am Herzmuskel maßgebend für die Beeinflussung der Digitaliswirkung ist.

Unter den untersuchten Stoffen spielen die sogenannten Kreislaufshormonpräparate eine besondere Rolle. Sie sind körpereigene Substanzen, und die in ihnen enthaltenen Wirkstoffe können möglicherweise unter gewissen physiologischen oder pathologischen Bedingungen im Körper selbst gebildet werden, wodurch sich dann Rückwirkungen auf die Digitalisempfindlichkeit ergeben könnten. Von ihrem Auftreten im Blute könnte also die individuelle Empfindlichkeit abhängig sein. Die eine Gruppe von Hormonpräparaten enthält Adenylsäure oder entspricht in ihrer Wirkung der Adenylsäure. Hierher gehört das Lakarnol und das Padutin. Beide wirken coronarerweiternd und verstärken die Digitaliswirkung. Eine andere Gruppe von Hormonpräparaten wird aus Leber hergestellt. Hierher gehört das Eutonon und Reflexan. Für das Eutonon ist sichergestellt, daß es keine Adenylsäure enthält. Wie Grabe, Krayer und Seelkopf[9]) und ebenso Heimsen[10]) festgestellt haben, enthält es neben Cholin in der Hauptsache Tyramin, das von Koops, Dingemanse und Luwisch[11]) auch aus anderen Präparaten und Extrakten aus Leber chemisch isoliert wurde. Nach Wiethaup[12]) und nach Kannengießer[13]) bewirkt auch das Eutonon eine Verstärkung der Digitaliswirkung. Im Katzenversuch kommt einmal die Wirkung auf die Coronargefäße in Betracht, dann aber ist auch mit der Möglichkeit einer unmittelbaren Herzwirkung zu rechnen. Die Leberextrakte ergeben ein pharmakologisches Wirkungsbild, das Beziehungen zu den

---

[7]) Schäfer: Inaugural-Diss., Münster 1934.
[8]) Dopmeyer: ebenda 1934.
[9]) Grabe, Krayer, Seelkopf: Klin. Wo. 1934, S. 1382.
[10]) Heimsen: ebenda S. 1597.
[11]) Koops, Dingemanse u. Luwisch: Acta brevia neerl. Bd. 5, S. 70, 1935.
[12]) Wiethaup: l. c.
[13]) Kannengießer: l. c.

von Freund[14]) beschriebenen Spätgiftwirkungen des defibrinierten Blutes hat. Für das defibrinierte Blut ebenso wie für Extrakte aus Blut und Leber hat Freund[14]) nachgewiesen, daß bei intravenöser Einspritzung am Frosch eine an sich unwirksame Gitalindosis durch die Spätgiftwirkung wirksam gemacht wird. Am Froschherzen kommt der indirekte Wirkungsmechanismus über die Coronarerweiterung nicht in Betracht, sondern nur das unmittelbare Zusammenwirken am Herzmuskel. Daraus ergab sich die Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen. Es sollte die Wirkung einiger Digitalisstoffe zunächst quantitativ festgestellt werden. Eine sicher unwirksame Dosis sollte dann mit verschiedenen Verdünnungen von Eutonon, Reflexan und Tyramin zusammengegeben werden, um festzustellen, ob hierdurch eine Wirkungsverstärkung eintrat. Es war zunächst erforderlich die Wirkung von Eutonon, Reflexan und Tyramin allein am Froschherzen zu prüfen. Die Verdünnungen wurden jeweilig mit Kaltblüterringerlösung hergestellt. Pro g Frosch wurden 0,01 ccm in die Bauchvene injiziert. Jede Versuchsreihe umfaßt 10 Frösche.

Eutonon (Original-Ampulle)	kein	fast	Stillstand
Verdünnung 1 : 2	10	—	—
Verdünnung 1 : 1	10	—	—
unverdünnt	10	—	—
Reflexan (1 ccm = 0,001 g)			
Verdünnung 1 : 4	10	—	—
unverdünnt	10	—	—
Tyramin			
Verdünnung 1 : 10000	10	—	—
„ 1 : 1000	10	—	—
„ 1 : 100	10	—	—

[14]) Freund: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 86, S. 260, 1920.

Die Versuche ergaben, daß weder bei Eutonon und Reflexan, noch bei Tyramin eine wesentliche Herzwirkung eintrat. Allerdings war in den höchsten Konzentrationen die Herzaktion etwas verlangsamt.

Sodann wurde die Empfindlichkeit des Froschherzens gegenüber den Digitalisstoffen Digipurat, Scillaren, Strophanthin und Digilanid festgestellt.

Digipurat (Originallösung)	kein	fast	Stillstand
Verdünnung 1 : 10	10	—	—
„ 1 : 7,5	8	1	1
„ 1 : 5	3	—	7
„ 1 : 4	—	—	10
Scillaren (1 ccm = 0,0008 g)			
Verdünnung 1 : 35	10	—	—
„ 1 : 30	8	—	2
„ 1 : 25	6	—	4
„ 1 : 10	—	—	10
Strophanthin (1 ccm = 0,0005 g)			
Verdünnung 1 : 35	10	—	—
„ 1 : 25	6	1	3
„ 1 : 10	2	3	5
Digilanid (1 ccm = 0,5 mg)			
Verdünnung 1 : 20	10	—	—
„ 1 : 15	9	1	—
„ 1 : 10	8	—	2
„ 1 : 5	4	—	6

Nach diesen Vorversuchen wurde nun so vorgegangen, daß die bestimmt unterschwelligen Konzentrationen des Digipurats, Scillarens, Strophanthins und Digilanids jeweils mit gesteigerten Dosen von Eutonon, Reflexan und Tyramin gepaart wurden. Die Verdünnung der Digitaliskörper wurde statt mit reinem Kaltblüterringer mit Tyramin-, Reflexan- oder Eutonon-Ringer hergestellt.

Versuchsreihe I.

Digipurat	Zusatz	kein	fast	Stillstand
1 : 10	kein	10	—	—
1 : 10	Tyramin 1 : 10000	7	—	3
1 : 10	„ 1 : 1000	6	1	3
1 : 10	„ 1 : 100	3	—	7
1 : 15	„ 1 : 100	10	—	—

Digipurat	Zusatz	kein	fast	Stillstand
1 : 10	Reflexan unverdünnt	8	—	2
1 : 10	Eutonon 1 : 2	9	—	1
1 : 10	„ 1 : 1	9	—	1
1 : 10	„ unverdünnt	3	2	5

Wie die Versuche zeigen, wurde die Toxizität des Digipurats durch Zusatz von Tyramin bzw. Reflexan und Eutonon gesteigert. Die Wirkung der Kombination Digipurat: (1 : 100 Tyramin) = 1 : 10 entspricht der Wirkung einer Verdünnung von Digipurat allein 1 : 5. Die Wirkungssteigerung beträgt also 100 %. Bei der Kombination Digipurat: Reflexan = 1 : 10 ist die Wirkungssteigerung fast 50 %, während bei der Kombination des Digipurat mit Eutonon = 1 : 10 die Steigerung ungefähr 100 % beträgt.

Versuchsreihe II.

Scillaren	Zusatz	kein	fast	Stillstand
1 : 35	kein	10	—	—
1 : 35	Tyramin 1 : 10000	10	—	—
1 : 35	„ 1 : 1000	8	1	1
1 : 35	„ 1 : 100	2	2	6

Scillaren	Zusatz	kein	fast	Stillstand
1 : 40	Tyramin 1 : 100	6	1	3
1 : 50	„ 1 : 100	8	—	2
1 : 35	Reflexan unverdünnt	8	1	1
1 : 35	Eutonon 1 : 2	8	2	—
1 : 35	„ 1 : 1	8	1	1
1 : 35	„ unverdünnt	6	2	2

Auch hier ist wieder eine Toxizitätssteigerung zu verzeichnen. Die Kombination Scillaren: (Tyramin 1 : 1000) = 1 : 35 entspräche einer Steigerung von ungefähr 20 %. Die Kombination Scillaren: (Tyramin 1 : 100) = 1 : 50 entspricht in ihrer Wirkung genau einer Scillarenverdünnung von 1 : 30. Die Kombination Scillaren: Reflexan = 1 : 35 ist fast von derselben Wirkung wie eine Scillarenverdünnung von 1 : 30. Bei Scillaren: Eutonon = 1 : 35 beträgt die Steigerung ungefähr 40 %.

Versuchsreihe III.

Strophanthin	Zusatz	kein	fast	Stillstand
1 : 35	kein	10	—	—
1 : 35	Tyramin 1 : 1000	9	1	—
1 : 35	„ 1 : 100	4	—	6
1 : 45	„ 1 : 100	8	1	1
1 : 35	Reflexan unverdünnt	7	1	2
1 : 35	Eutonon 1 : 2	9	1	—
1 : 35	„ 1 : 1	9	—	1
1 : 35	„ unverdünnt	6	—	4

Auch hier ist wieder eine beträchtliche Steigerung der toxischen Wirkung festzustellen. Die Steigerung ist bei der mittleren Tyraminkonzentration am stärksten.

Versuchsreihe IV.

Digilanid	Zusatz	kein	fast	Stillstand
1 : 20	kein	10	—	—
1 : 15	kein	9	1	—
1 : 20	Tyramin 1 : 1000	10	—	—
1 : 20	„ 1 : 100	10	—	—
1 : 15	„ 1 : 1000	9	1	—
1 : 15	Tyramin 1 : 100	5	1	4
1 : 15	Reflexan unverdünnt	9	1	—
1 : 15	Eutonon 1 : 2	10	—	—
1 : 15	„ 1 : 1	9	1	—
1 : 15	„ unverdünnt	8	1	1

Beim Digilanid ist die geringste Wirkung zu verzeichnen. Jedoch ergibt sich aus der Tabelle eine deutliche, wenn auch geringfügige Verstärkung.

Die Versuche haben eindeutig gezeigt, daß sowohl die tyraminhaltigen Leberpräparate Eutonon nnd Reflexan, als auch reines Tyramin allein zu einer Verstärkung der Digitaliswirkung unmittelbar am Herzen führen. In ähnlicher Weise ist bereits von Webering[15]) und Sasse[16]) festgestellt worden, daß durch Tyramin, Eutonon und Reflexan bei den meisten gefäßverengernden Mitteln der Adrenalingruppe gleichfalls eine wesentliche Wirkungsverstärkung eintritt. Bei den Beziehungen zwischen Tyraminwirkung und Spätgiftwirkung liegt es nahe, an die Möglichkeit des Vorkommens des Tyramins im Körper zu denken. Wolf und Heimsen[17]) haben den Nachweis von Tyramin sowohl im menschlichen Blut (beim blassen Hochdruck), als auch am Tier (nach operativer Verringerung der Nierendurchblutung) erbracht. Hinweise darauf, daß Stoffe von Spätgiftwirkung im zweiten Stadium der unspezifischen Reiztherapie im Blute auftreten, hat Freund[18]) beigebracht. Es ist also mit der Möglichkeit zu rechnen, daß unter gewissen pathologischen Bedingungen körpereigene Substanzen gebildet werden und ins Blut kommen, die die Reaktion des Herzens und der Gefäße ebenso beeinflußen können wie Tyramin. Auf diesem Wege läßt sich also eine Erklärung für die wechselnde individuelle Empfindlichkeit gegenüber Mitteln der Digitalisgruppe erwarten.

Zusammenfassung.

Bei der intravenösen Injektion am Frosch wird durch Zugabe von Tyramin, Eutonon und Reflexan die toxische Wirkung des Digipurat, Strophanthin, Scillaren und Digilanid verstärkt.

---

[15]) Webering: Inaugural-Diss., Münster 1935.
[16]) Sasse: ebenda 1935.
[17]) Wolf u. Heimsen: A. f. e. P. P. 179, S. 15, 1935 u. Z. f. klin. Med. 128, S. 213, 1935.
[18]) Freund: D. m. W. 1926, Nr. 52.

Lebenslauf.

Ich, Paul Welling, wurde am 17. Juni 1908 in Coesfeld als Sohn des Kaufmanns Josef Welling ehelich geboren. Nach Absolvierung der Volksschule besuchte ich das Realgymnasium in Coesfeld und Bocholt. In Bocholt bestand ich Ostern 1930 das Abitur. Darauf studierte ich Medizin in Marburg und Münster. Das Physikum bestand ich 1932 in Münster und ebendaselbst im Februar 1936 das Staatsexamen.